

缬沙坦胶囊治疗伴有非酒精性脂肪肝的高血压患者的疗效观察

张苏江, 林 璐 (浙江省台州市第一人民医院, 浙江 台州 318020)

[摘要] **目的** 探讨缬沙坦胶囊治疗伴有非酒精性脂肪肝(NAFLD)的高血压患者的疗效。**方法** 将符合纳入标准患者随机分成试验组和对照组。试验组给予缬沙坦胶囊;对照组给予氨氯地平片。比较两组血压、肝脏超声、肝功能、血脂、胰岛素抵抗指数(RI)的差别及临床疗效。**结果** 缬沙坦胶囊组总有效率(93.24%)显著高于对照组(81.08%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.891, P = 0.027$);治疗后,试验组谷丙转氨酶、胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及RI均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 缬沙坦胶囊治疗伴有NAFLD的高血压患者具有更好疗效。

[关键词] 缬沙坦胶囊;高血压;非酒精性脂肪肝

[中图分类号] R972.4 **[文献标志码]** B **[文章编号]** 1006-0111(2012)04-0299-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.04.016

The effect of valsartan on patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease

ZHANG Su-jiang, LIN Lu (1st People's Hospital of Taizhou, Taizhou 318020, China)

[Abstract] **Objective** To explore the effect of valsartan on patients with hypertension and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 148 patients suffered hypertension and NAFLD were included in the study. Patients were divided into the observed group the compared group, which were given valsartan and amlodipine respectively. The difference of the blood pressure, liver ultrasound, liver function, serum lipids, insulin resistance index (RI) and clinical curative effect were compared between the two groups. **Results** The curative effect in the observed group (93.24%) was significantly higher than that in the compared group (81.08%); After treatment, the alanine aminotransferase, cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein and RI in the observed group were significantly lower than that in the compared group ($P < 0.05$). **Conclusion** The valsartan had a good effect on patients suffered hypertension and NAFLD.

[Key words] valsartan; hypertension; non-alcoholic fatty liver disease

高血压伴发非酒精性脂肪肝(NAFLD)在临床中较为常见,而降压药物的选择缺乏循证医学证据。有研究表明脂代谢紊乱^[1]和胰岛素抵抗^[2]正是NAFLD的危险因素,而缬沙坦胶囊可具有调脂及改善胰岛素抵抗作用。本研究探讨缬沙坦胶囊治疗伴有NAFLD的高血压患者的疗效,为指导临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2008年2月~2010年2月在我院就诊的伴有NAFLD的高血压患者为研究对象。NAFLD诊断参照2006年中华医学会制定的非酒精性脂肪性肝病诊疗指南^[3]。本研究经过我院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。排除酒精性脂肪肝、病毒性肝炎、药物性肝病、Wilson病、全胃肠外营养、自身免疫性肝病、恶

性高血压、肾功能异常及糖尿病患者。试验组给予缬沙坦胶囊;对照组给予氨氯地平片。试验组74例,男性31例,女性43例,年龄42~72岁,平均(58.85±6.43)岁;对照组74例,男性28例,女性46例,年龄43~73岁,平均(59.10±6.52)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 分组及治疗方法 将符合纳入标准患者随机分成试验组和对照组。试验组给予缬沙坦胶囊(北京诺华制药有限公司生产;批号H20040217;用法80 mg/次,1/d)治疗;对照组给予氨氯地平片(辉瑞制药有限公司生产;批号H10950224;用法5 mg/次,1/d)治疗。疗程均为3月。同时,均接受常规治疗:①护肝去脂:多烯磷脂酰胆碱胶囊(赛诺菲安万特制药有限公司生产;批号J20040114;用法456 mg/次,3/d);②调脂:阿托伐他汀钙片(辉瑞制药有限公司生产;批号J20030048;用法20 mg/次,1/d)。

1.2.2 观察指标 包括患者年龄、性别、治疗前

[作者简介] 张苏江(1977-),男,本科,主治医师。Tel:15105868218, E-mail:zhangsujiangdoc@126.com.

后血压、身高、体重、肝脏超声、肝功能、肾功能、血脂、血糖、胰岛素,并计算胰岛素抵抗指数(RI) = 空腹血糖 × 空腹胰岛素 / 22.5, RI > 2.69 时判有胰岛素抵抗。体重指数: BMI (kg/m²) = 体重 / (身高)²。肝脏超声由两名副高以上超声专科医师完成,若两人报告不一致,讨论后得出最终结论。

1.2.3 疗效标准^[4] 显效:超声图像正常,后方声影衰减消失,肝内管系正常,肝脏密度不低于脾脏和肝内血管的密度,肝功能正常,血脂正常或基本正常。好转:超声图像密度改善,后方声影衰减程度减轻,肝脏密度仍低于脾脏。肝功能、血脂正常或基本正常。无效:治疗前后超声无变化,肝功能、血脂未能恢复正常。总有效为显效、好转之和。

1.3 统计学处理 使用 SPSS13.0 软件进行统计分析,计量资料服从正态分布数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样

本比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示有统计学意义。检验水准为双侧检验, $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 试验组和对照组血压及肝功能的比较 治疗前,两组收缩压、舒张压、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,试验组和对照组收缩压、舒张压、谷丙转氨酶均较同组治疗前均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,试验组谷丙转氨酶显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后收缩压、舒张压、谷草转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(详见表1)。

表1 试验组和对照组治疗前后患者血压及肝功能的比较($n = 74$)

组别	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	谷丙转氨酶(U/L)	谷草转氨酶(U/L)	γ -谷氨酰转氨酶(U/L)	碱性磷酸酶(U/L)
试验组						
治疗前	152.84 ± 12.59	93.35 ± 8.75	39.28 ± 3.89	36.88 ± 3.57	12.34 ± 2.48	131.13 ± 10.45
治疗后	126.72 ± 10.38 ¹⁾	82.56 ± 7.23 ¹⁾	30.28 ± 3.42 ¹⁾²⁾	32.36 ± 3.11 ¹⁾	11.79 ± 2.24	129.88 ± 10.27
对照组						
治疗前	153.11 ± 12.62	93.58 ± 8.77	38.96 ± 3.85	37.03 ± 3.62	12.60 ± 2.45	130.98 ± 10.43
治疗后	124.84 ± 10.12 ¹⁾	81.12 ± 7.21 ¹⁾	32.79 ± 3.51 ¹⁾	32.29 ± 3.02 ¹⁾	11.95 ± 2.37	129.56 ± 10.24

¹⁾ $P < 0.05$,与同组治疗前比较;²⁾ $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较。

2.2 试验组和对照组治疗前后血脂、体重指数及胰岛素抵抗指数的比较 两组治疗前胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、体重指数及胰岛素抵抗指数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、及胰岛素抵抗指数均显著低于同组治疗前,差异有统计学意义($P <$

0.05);治疗后,试验组胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及胰岛素抵抗指数均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表2。

2.3 试验组和对照组有效率的比较 试验组总有效率(93.24%)显著高于对照组(81.08%),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.891, P = 0.027$)。详见表3。

表2 试验组和对照组治疗前后患者血脂、体重指数及胰岛素抵抗指数的比较($n = 74$)

组别	胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	低密度脂蛋白(mmol/L)	体重指数(kg/m ²)	胰岛素抵抗指数
试验组					
治疗前	5.78 ± 0.87	2.28 ± 0.25	3.93 ± 0.36	30.13 ± 3.39	3.13 ± 0.35
治疗后	4.23 ± 0.64 ¹⁾²⁾	1.81 ± 0.22 ¹⁾²⁾	2.46 ± 0.27 ¹⁾²⁾	28.96 ± 3.27	2.51 ± 0.28 ¹⁾²⁾
对照组					
治疗前	5.73 ± 0.84	2.26 ± 0.24	3.90 ± 0.34	30.21 ± 3.43	3.09 ± 0.33
治疗后	4.89 ± 0.68 ¹⁾	1.25 ± 0.19 ¹⁾	2.71 ± 0.29 ¹⁾	29.23 ± 3.26	2.74 ± 0.30 ¹⁾

¹⁾ $P < 0.05$,与同组治疗前比较;²⁾ $P < 0.05$ 与对照组治疗后比较。

表3 试验组和对照组有效率的比较($n = 74$)

组别	显效 (n, %)	好转 (n, %)	无效 (n, %)	总有效率 (%)
试验组	34(45.95)	35(47.30)	5(6.76)	93.24
对照组	28(37.84)	32(43.24)	14(18.92)	81.08

3 讨论

随着研究的深入,高血压的治疗不仅局限于降

低血压,越来越重视器官保护作用。临床中伴有NAFLD的高血压患者越来越多,这类患者的降压采用哪类药物是值得探讨的重要课题。

NAFLD发病机制中,目前较为成熟的是“二次打击”学说,初次打击主要是胰岛素抵抗,此时胰岛素敏感性下降,通过减弱脂蛋白脂酶活性及脂肪合成能力,提高瘦素水平使外周脂肪动员增加,游离脂肪酸(FFA)水平升高,增多的FFA进入肝细胞内,超过肝脏的氧化能力,使过剩的FFA酯化为甘油三酯^[5]。肝脏内增多的FFA可以诱导细胞色素酶P450 II E1(CYP2E1)表达增多,导致肝细胞的氧化应激和脂质过氧化反应,作为第二次打击,可引起肝细胞微粒体损伤、Kupffer细胞功能减退,ATP能量合成减少,最终加速肝细胞损伤,甚至导致肝细胞死亡。因此,“二次打击”的关键是胰岛素抵抗。血脂水平与脂肪肝的发病及肝脏的脂肪变具有密切的关系。尤其是低密度脂蛋白,它占血浆脂蛋白总量的40%~50%。它的主要生理功能是转运体内的胆固醇,将肝脏内的胆固醇经血液转运到各个组织进行利用。

本研究提示,缬沙坦胶囊与氨氯地平片降压效果相当,但前者可具有更好的调脂和改善胰岛素抵抗作用,可更好的保护肝功能。本研究为临床中伴有MAFLD的高血压患者选择降压药物提供依据,具有很好的创新性和实用性。缬沙坦是作用于血管紧张素II(AngII)的AT1受体,阻断AngII的生物学作用,从而降低肾素-血管紧张素系统(RAS)的活性。最近对高血压患者的卡托普利防治计划(CAPP)和缬沙坦长期抗高血压治疗评估研究(VALUE)

等研究显示卡托普利或缬沙坦治疗后显著降低2型糖尿病的发病率,提示阻断RAS可能改善胰岛素抵抗^[6]。从理论上说,胰岛素抵抗和RAS之间具有相互加强的正反馈关系。胰岛素抵抗可产生高胰岛素血症,使中枢的交感兴奋性增加。后者直接作用于肾脏,使肾素释放增多,激活RAS。上述机制可能是本研究取得降压意外的器官保护作用的原因。

综上所述,本研究提示对于伴有MAFLD的高血压患者,缬沙坦胶囊是较好的选择,因其不仅可以降压,还可通过调脂和改善胰岛素抵抗来改善肝功能、延缓脂肪肝的进展。

【参考文献】

- [1] 杨宁,徐援,张冬磊.肝硬化患者胰岛素抵抗与血检调节蛋白水平的关系[J].山东医药,2010,50(37):10.
- [2] 卢小容.90例肝硬化患者血脂变化的临床意义探讨[J].齐齐哈尔医学院学报,2011,32(3):362.
- [3] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(1):161.
- [4] 尹华.易善复联合复方丹参治疗肝炎肝纤维化临床研究[J].中原医刊,2006,33(8):14.
- [5] 赵玲,杜娟,徐勉,等.2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病与胰岛素抵抗及血脂代谢紊乱的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2012,28(1):16.
- [6] Schen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system[J]. Drugs, 2004, 64(1): 2537.

[收稿日期]2012-04-21

[修回日期]2012-05-29

(上接第257页)

- [17] Jenning V, Thunemann AF, Gohla SH. Characterisation of a novel solid lipid nanoparticle carrier system based on binary mixtures of liquid and solid lipids[J]. Int J Pharm, 2000, 199(2): 167.
- [18] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles(SLN) and nanostructured lipid carriers(NLC) in cosmetic and dermatological preparations[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002, 54(Suppl 1): 131.
- [19] Souto EB, Wissing SA, Barbosa CM, et al. Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery[J]. Int J Pharm, 2004, 278(1): 71.
- [20] Driscoll CMO, Griffin BT. Biopharmaceutical Challenges associ-

ated with drugs with low aqueous solubility; the potential impact of lipid-based formulations[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2008, 60: 617.

- [21] Paliwal R, Rai S, Vaidya B, et al. Effect of lipid core material on characteristics of solid lipid nanoparticles designed for oral lymphatic delivery[J]. Nanomedicine, 2009, 5: 184.
- [22] 胥娜,钟文英,朱丹妮.固体脂质纳米粒在提高难溶性药物生物利用度中的应用[J].中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1605.

[收稿日期]2011-08-26

[修回日期]2011-11-08